

= US 6,180,656
F8

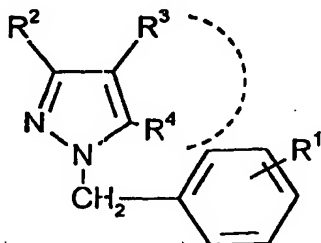
PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 31/415, C07D 405/04, 409/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/16223</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1998 (23.04.98)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05381</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Oktober 1997 (01.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 42 255.8 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> </div> </div>		

Veröffentlicht

*Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*

- (54) Title: USE OF CONDENSATED (HETARYL-SUBSTITUTED) 1-BENZYL-3-PYRAZOL DERIVATES FOR TREATING SPECIAL DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEMS
- (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-BENZYL-3-(SUBSTITUIERTES-HETARYL)-KONDENSIERTEN PYRAZOL-DERIVATEN ZUR BELANDLUNG VON SPEZIELLEN ERKRANKUNGEN DES HERZ-KREISLAUFSYSTEMS UND DES ZENTRALNERVENSYSTEMS



(57) Abstract

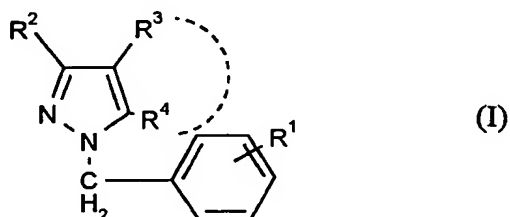
The present invention relates to the new application of condensated (hetaryl-substituted) 1-benzal-3-pyrazol derivatives of general formula (I), where R¹ to R⁴ have the meanings given in the description, as drug products and new active substances, and more particularly to their use as vasodilators, possibly combined with organic nitrates and NO donors, possibly combined with compounds which inhibit the degradation of cGMP.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegenden Erfindung betrifft die neue Verwendung von teilweise bekannten 1-Benzyl-3-(substituierten-hetaryl)-kondensierten Pyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I), in welcher R¹ bis R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, als Arzneimittel, neue Wirkstoffe, insbesondere ihre Verwendung als Vasodilatoren, gegebenenfalls in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren, und gegebenenfalls in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cGMP inhibieren.

Patentansprüche

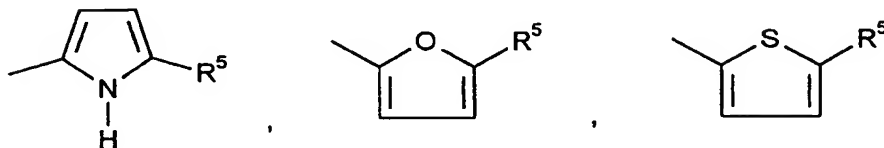
1. Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituierten hetaryl)-kondensierten Pyrazol-derivaten der allgemeinen Formel (I)



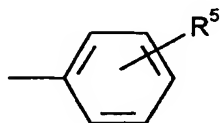
5 in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy steht,

R^2 für einen Rest der Formel



oder



10 steht,

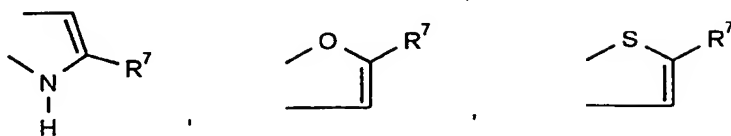
worin

R^5 Wasserstoff, Halogen, Carboxyl, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel $-CH_2-OR^6$ bedeutet,

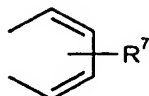
worin

15 R^6 Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

- 5 R^7 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.

- 10 2. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung der Hypertonie.
3. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren.
- 15 4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten und NO-Donoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.
- 20 5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cGMP

inhibieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

6. Neue Verbindungen aus der Gruppe
 - 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
 - 1-(4-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
 - 3-(5-Hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
 - 1-(3-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
 - 3-(5-Hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(2-methoxybenzyl)-indazol,
 - 1-(3-Chlorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
 - 6-Fluor-1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)indazol,
 - 6-Fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
 - 1-(3-Chlorbenzyl)-6-Fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
 - 1-Benzyl-3-(5-methylfuran-2-yl)-indazol,
 - 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethylthien-2-yl)-indazol,
 - 4-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol und
 - 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol.
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 6.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie im Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von cerebralen Infarkten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/415 C07D405/04 C07D409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo"</p> <p>BLOOD, vol. 87, no. 9, 1 May 1996, pages 3758-3767, XP002056082 cited in the application see the whole document; in particular: page 3758, column 2, fourthlast line - page 3759, 1. paragraph</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 1998

Date of mailing of the international search report

11/03/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.
PCT/EP 97/05381

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , vol. 116, no. 3, 1995, pages 1973-1978, XP002056083 cited in the application see the whole document; in particular page 1976, first column, last paragraph - second column, first paragraph -----	1,5
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 cited in the application see the whole document -----	1
A	EP 0 470 039 A (H LUNDBECK A/S) 5 February 1992 see the whole document -----	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ternational Application No

PCT/EP 97/05381

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A	22-08-95
		US 5574168 A	12-11-96
<hr/>			
EP 470039 A	05-02-92	AT 115128 T	15-12-94
		AU 646679 B	03-03-94
		AU 8141191 A	06-02-92
		CA 2048027 A	31-01-92
		DE 69105659 D	19-01-95
		DE 69105659 T	27-04-95
		ES 2064974 T	01-02-95
		FI 99111 B	30-06-97
		HK 51495 A	13-04-95
		IE 65673 B	15-11-95
		IL 98829 A	18-06-96
		JP 4368367 A	21-12-92
		NO 178192 B	30-10-95
		NZ 238956 A	23-12-93
		PT 98483 B	30-09-97
		SG 19995 G	18-08-95
		US 5393761 A	28-02-95
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/415 C07D405/04 C07D409/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo" BLOOD, Bd. 87, Nr. 9, 1. Mai 1996, Seiten 3758-3767, XP002056082 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument; im besonderen: Seite 3758, Spalte 2, viertletzte Zeile - Seite 3759, 1. Absatz --- -/-	1,2



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , Bd. 116, Nr. 3, 1995, Seiten 1973-1978, XP002056083 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument; im besonderen die Seite 1976, erste Spalte, letzter Absatz - zweite Spalte, erster Absatz ----	1,5
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16.August 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1
A	EP 0 470 039 A (H LUNDBECK A/S) 5.Februar 1992 siehe das ganze Dokument -----	8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05381

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A	22-08-95
		US 5574168 A	12-11-96
<hr/>			
EP 470039 A	05-02-92	AT 115128 T	15-12-94
		AU 646679 B	03-03-94
		AU 8141191 A	06-02-92
		CA 2048027 A	31-01-92
		DE 69105659 D	19-01-95
		DE 69105659 T	27-04-95
		ES 2064974 T	01-02-95
		FI 99111 B	30-06-97
		HK 51495 A	13-04-95
		IE 65673 B	15-11-95
		IL 98829 A	18-06-96
		JP 4368367 A	21-12-92
		NO 178192 B	30-10-95
		NZ 238956 A	23-12-93
		PT 98483 B	30-09-97
		SG 19995 G	18-08-95
		US 5393761 A	28-02-95
<hr/>			